

## HIGH-CONCENTRATION IMMUNOGLOBULIN PREPARATION AND ITS PREPARATION

<b>Patent number:</b>	JP7206709 (A)	<b>Also published as:</b>
<b>Publication date:</b>	1995-08-08	JP3040678 (B2)
<b>Inventor(s):</b>	YOHAN EIBURU; IENDORA RINOO; UORUFUGANGU TESHIYUNAA	EP0661060 (A2)
<b>Applicant(s):</b>	IMMUNO AG	EP0661060 (A3)
<b>Classification:</b>		EP0661060 (B1)
<b>- international:</b>	<b>A61K47/26; A61K9/08; A61K39/395; A61K47/36; A61P37/02; A61K47/26; A61K9/08; A61K39/395; A61K47/36; A61P37/00; (IPC1-7): A61K39/395; A61K47/26; A61K47/36</b>	<a href="#">more &gt;&gt;</a>
<b>- european:</b>	A61K9/00M5; A61K39/395S	
<b>Application number:</b>	JP19940325628 19941227	
<b>Priority number(s):</b>	DE19934344824 19931228	

### Abstract of JP 7206709 (A)

**PURPOSE:** To provide an immunoglobulin preparation having an exceptionally high imperishability and usable as a highly concentrated preparation without problems due to its low viscosity.  
**CONSTITUTION:** This stable, highly concentrated intravenously tolerable immunoglobulin preparation has an immunoglobulin content of 13.5-17.5% (w/v), an osmolarity of 250-600 mOs/L and a viscosity of <=9 cP.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-206709

(43)公開日 平成7年(1995)8月8日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 39/395  
47/26  
47/36

識別記号

専門整理番号

Y  
J  
Z

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平6-325623

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全4頁)

(22)出願日 平成6年(1994)12月27日

(71)出願人 595000922

イミュノ・アクティエンゲゼルシャフト  
オーストリア国、ア-1221・ウイーン、  
インダストリーズシユトラツセ・67

(31)優先権主張番号 P 4 3 4 4 8 2 4. 0

(72)発明者 ヨハン・エイブル

オーストリア国、ア-1180・ウイーン、  
グスターブ-チエルマツク-ガツセ・2

(32)優先日 1993年12月28日

(72)発明者 イエン德拉・リノ-

オーストリア国、ア-1224・ウイーン、  
ラーベンデルウエヒ・24

(33)優先権主張国 ドイツ (D E)

(72)発明者 ウオルフガンゲ・テシユナー

オーストリア国、ア-1030・ウイーン、  
ゲステツテンガツセ・19/1/14

(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 高濃度免疫グロブリン製剤及びその製造方法

(57)【要約】

【構成】 免疫グロブリン含有量13.5~17.5%  
(w/v)、モル浸透圧濃度25.0~60.0mOsm/  
l、及び粘度9cP以下を有する、静脈が許容し得る安  
定高濃度免疫グロブリン製剤を開示する。

【効果】 免疫グロブリン製剤は異例の保存性を有し、  
更に低粘度の故に問題なく高濃度製剤として使用され  
る。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤であって、免疫グロブリン含有量 13. 5~17. 5% (w/v)、モル浸透圧濃度 250~600 mOsm/s/1、及び粘度 9 cP 以下を有することを特徴とする製剤。

【請求項 2】 免疫グロブリン含有量が 14~16% (w/v) であることを特徴とする請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】 粘度が 3~8 cP であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 4】 4~8 の範囲の pH 値を有することを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】 安定化及び/または物理的バラメーター調整のために炭水化物、好ましくは糖類を含むことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】 前記糖類としてグルコースまたはスクロースを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】 天然形態の免疫グロブリンを含むことを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】 更に安定化するために凍結乾燥形態で存在することを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】 液体製剤としてまたは冷凍形態で存在することを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 10】 ウィルス不活化処理によって入手可能な血液を介して伝染し得る感染性物質に関する安全保護形態で存在することを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】 請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤の製造方法であって、免疫グロブリン含有量 13. 5~17. 5% (w/v) 有する免疫グロブリン溶液を生成し、炭水化物含有量並びにモル浸透圧濃度 250~600 mOsm/s/1 及び粘度 9 cP 以下に調整し、場合によっては得られた調製物を凍結乾燥または深冷凍結形態に変換することを特徴とする方法。

【請求項 12】 免疫グロブリン製剤の前記調整の前または後に、IgG 凝集体を除去することを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】 ウィルス不活化処理を更に実施することを特徴とする、請求項 10 に記載の製剤を製造するための請求項 11 または 12 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、静脈が許容し得る (intravenously tolerable) 安定高濃度の免疫グロブリン製剤に係わる。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 免疫グロブリンは多くの感染症及び免疫調節疾患状態の治療のために患者に投与される。患者の治療は、十分量の免疫グロブリンを静脈投与することにより可能である。そのためには最高濃度 5% または 6% の製剤の使用が一般的である。しかしながら、注入の高い信頼性の点で、高濃度化された製剤が望ましい。より少ない量を使用することで注入時間は実質的に短縮され得る。

【0003】 R. I. Schiffら、J. Allergy Clin. Immunol., 88, 1991, 61-67 は、3、6、9 及び 12% 溶液に再構成された凍結乾燥製剤を記載している。該溶液のモル浸透圧濃度はかなり高いことが判った。例えば 1.2% 溶液はモル浸透圧濃度 1074 mOsm/s/1 を有する。同時に該製剤は粘度もかなり高いことが判っている。1.2% 溶液は、ほどほどな時間で問題なく小児に投与することはほとんどできない。1.2% 以上の濃度は常用には粘度が高すぎると述べられている。

【0004】 等張溶液、即ちヒト血液と同じ浸透圧を有する溶液のモル浸透圧濃度は約 300 mOsm/s/1 である。静脈投与製剤の僅れた許容性を保証するためには、1000 mOsm/s/1 未満のモル浸透圧濃度を有することが望ましく、等張性に対応する値を有すれば理想的である。

【0005】 更に、静脈が許容し得る免疫グロブリン製剤においては IgG 凝集体の発生を防止する必要がある。かかる凝集体は不本意な抗体活性をもたらし、それに伴って多数の副作用が発現する。従って、製剤調製において、製剤がこの種の凝集体の除去及び/または凝集体形成の防止を含む方法によって製造されることが注目されている。製剤は、調製後は凍結乾燥によって保存されるのが好ましい。しかしながら、A. M. Herrera ら、J. Allergy Clin. Immunol., 84, 1989, 556-561 は、免疫グロブリン製剤を凍結乾燥することでも凝集体が形成される結果となると懷疑している。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明の目的は、上記欠点を大幅に解消し、高濃度形態で投与し得る安定な免疫グロブリン製剤を提供することである。

【0007】 上記目的は、本発明の主題によって達成される。

【0008】 本発明は、請求項 1 に記載の静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤を提供する。

【0009】 本発明製剤の適当な実施態様は請求項 2 から 10 に記載の製剤である。

【0010】 更に本発明は、請求項 11 に記載の、静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤の製造方法を提供する。

【0011】本発明方法の適当な実施態様は請求項12及び13に記載の方法である。

【0012】本発明の免疫グロブリン製剤は、13.5～17.5% (w/v)、好ましくは14～16% (w/v) の免疫グロブリン含有量を有すると共に、250～600mOs/1のモル浸透圧濃度、及び9cP以下、好ましくは3～8cPの粘度を有する。

【0013】驚くべきことに、モル浸透圧濃度を低下させたにも拘わらず、高粘度であるという欠点もなしに、安定高濃度免疫グロブリン製剤が可能であることが判明した。本発明の製剤は低粘度であることから患者に迅速に投与することができ、このことは何よりも、血管の細い小児において極めて重要である。

【0014】免疫グロブリン製剤は4～8のpH値を有するのが好ましい。pH値調整には、本発明の製剤の調製に中性または弱酸性のpH値を有する緩衝液を使用することが適当である。

【0015】免疫グロブリンは本発明製剤中に天然形態、即ち断片化も化学的修飾もされていない免疫グロブリンの形態で含まれるのが有利である。実質的にIgGがなるかまたはIgGを高含有量で含む免疫グロブリンを使用するのが好ましい。

【0016】製剤のモル浸透圧濃度は、なかでも炭水化物、特に例えばグルコース及びスクロースのごとき糖類、グリシン及び/または塩化ナトリウムの含有量によって影響、即ち調整され得る。更に、炭水化物は安定化機能をも有する。

【0017】従って本発明の免疫グロブリン製剤は、安定化及び/または物理的パラメーター、特に製剤のモル浸透圧濃度の調整のために一定量の糖類を含むのが適当である。更に言えば糖類の含有量は、モル浸透圧濃度が250～600mOs/1の本発明の範囲内で出来る限り低く維持されるよう選択するのが好ましく、等張溶液のモル浸透圧濃度即ち300mOs/1を有するならば理想的である。更に糖類の含有量は、グルコールまたはスクロースを例にすると30～50g/1の範囲であるのが好ましい。免疫グロブリン含有量が1.3.5～17.5% (w/v) の高濃度免疫グロブリン製剤においては、一定量の天然免疫グロブリンを含む液体状態の免疫グロブリン製剤を十分に安定化するには、例えば糖類のごとき上記種類の安定化剤は低含有量で十分であり、それは低モル浸透圧濃度に相応する。この安定剤含有量の低さから、所望の低粘度の免疫グロブリン製剤が提供され得る。

【0018】安定剤、特に糖類を好ましい含有量に調整するには、相応量のかかる物質を免疫グロブリン製剤に添加するか、または出発材料として使用した製剤が既に高濃度の安定剤、例えば糖類を含むならばそれから除去するかのいずれかである。

【0019】本発明の免疫グロブリン製剤は液体製剤、

冷凍形態または凍結乾燥形態で存在し得る。出発材料としてIgG凝集体を含まない免疫グロブリン含有フラクションから加工する場合、製剤中の抗補体活性を実質的に増大することなく更に保存するために、製剤を凍結乾燥するのが適当である。

【0020】好ましい実施態様においては、本発明の免疫グロブリン製剤は、ウイルス不活化処理によって、入手した血液を介して伝染し得る感染性物質に関して安全保護形態で存在する。

【0021】ウイルス不活化処理は、出発材料として使用する免疫グロブリン製剤の免疫グロブリン含有量及び糖類含有量を本発明に従って調整する前に実施するのが適当である。

【0022】ウイルス不活化には、例えば酸性処理において0℃以下の温度でエタノールを用いるなど、化学的処理を実施することが好ましい。更に化学的処理は、例えばボリエチレングリコールのごとき安定剤の存在下に実施する。

【0023】本発明の免疫グロブリン製剤を製造する方法は、相応免疫グロブリン含有量に調整するために、好ましくは冷凍乾燥形態で存在する免疫グロブリン含有出発材料を水に溶解し、安定剤、例えばグリシン及び/または塩化ナトリウム、特に糖類の含有量を、例えば透析漏過または透析によって加減することにより、所望の本発明のモル浸透圧濃度及び粘度が得られる値に相当する量に調整するなど、公知の方法で実施し得る。場合によっては、この調整の前または後に既存のIgG凝集体を公知の方法で除去するのが適当である。得られた最終製剤に最後に殺菌漏過を実施する。

【0024】本発明の免疫グロブリン製剤によると、少なくとも2年、好ましくは少なくとも4年の異例の安定性を有する製剤が入手可能となる。

【0025】その上、液体质剤形態で存在する本発明製剤は、使用前に再構成する必要がないので使用者にとって極めて都合がよい。

【0026】

【実施例】以下、非限定的な実施例によって本発明を詳細に説明する。

【0027】特に記載のない限り、パーセントは重量/容積 (w/v) 基準である。

【0028】実施例1

免疫グロブリン含有冷凍乾燥製剤 (Endobulin (登録商標)、IMMUNO AG) を推奨量の3分の1の量の蒸留水中に溶解した。グルコース及び塩化ナトリウムの含有量を透析漏過によって調整し、溶液を殺菌漏過した。注入の準備が整った溶液の組成は、150g/1免疫グロブリン、4.0g/1グルコース、3g/1塩化ナトリウムであった。溶液の粘度をブルックフィールド粘度計で測定し、モル浸透圧濃度をKNAUER浸透圧計で測定した。製剤は下記の特性を有した。

【0029】 pH値：7.0

粘度：7.6cP

モル浸透圧濃度：365mOs/l

抗補体活性：調製直後：19.6CH<sub>50</sub>（歐州薬局方に従って判定），4℃で30ヶ月保管後：20.5CH<sub>50</sub>

モノマー及びダイマー：調製直後：96%以上（HPLCによって測定），4℃で30ヶ月保管後：95%以上  
純粹アグロブリン：97%（電気泳動で判定）。

【0030】 実施例2

6×1000mgのSandoglobulin（登録10

商標）（Sandoz）を40mlの蒸留水に溶解し、それぞれ41の0.3%NaCl溶液に対して透析した。透析物に40mg/mlのスクロースを添加し、次いで殺菌滅過を実施した。該溶液は静脈使用に適しており、下記の特性を有した。

【0031】 pH値：6.9

粘度：7.5cP

モル浸透圧濃度：388mOs/l

抗補体活性：23.1CH<sub>50</sub>。